

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004 年 1 月 8 日 (08.01.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/002488 A1(51) 国際特許分類:
A61P 7/04, 25/00, 25/28, C07D 403/04

A61K 31/498,

(74) 代理人: 長井 省三 (NAGAI, Shozo); 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目 1 7 番 1 号 山之内製薬株式会社 特許部内 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/008128

(22) 国際出願日: 2003 年 6 月 26 日 (26.06.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-188919 2002 年 6 月 28 日 (28.06.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 寺居 和宏 (TERAI, Kazuhiro) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 鈴木 雅徳 (SUZUKI, Masanori) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 笹又 理央 (SASAMATA, Masao) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: THERAPEUTIC AGENT FOR BRAIN HEMORRHAGE

(54) 発明の名称: 脳出血治療剤

(57) Abstract: Zonampanel or its salt being an AMPA receptor antagonist, which exhibits amelioration effects for brain hemorrhage and neurological symptoms associated with brain hemorrhage and hence is useful as a brain hemorrhage remedy.

(57) 要約: AMPA 受容体拮抗剤であるゾナンパネル又はその塩等は、脳出血、及び脳出血に対する神経症状改善効果を有し、脳出血に対する治療薬として有用であることを見出した。

WO 2004/002488 A1

明細書

脳出血治療剤

技術分野

本発明は、脳出血に伴う症状の抑制・改善を目的とする〔7-（1H-イミダゾール-1-イル）-6-ニトロ-2,3-ジオキソ-3,4-ジヒドロキノキサリン-1（2H）-イル〕酢酸又はその塩又はその水和物を有効成分とする脳出血治療剤並びに脳出血に伴う神経症状改善剤としての新規な医薬用途に関する。

背景技術

日本は、欧米に比べ脳出血が多いといわれており、脳卒中全体に占める脳出血の割合は約17%である(Stroke 19: 45-52、1988)。

脳出血とは、脳の実質内に発生した出血を意味し、脳室内出血を含むが、くも膜下、硬膜下出血、出血性梗塞は含まれない。脳出血は、脳動脈瘤破裂・脳動静脈奇形の破裂・海綿状血管腫・頭部外傷・アミロイドアンギオパシー・抗凝血薬の服用・アンフェタミンなどの薬物乱用でも生じることが知られており、もっとも頻度の高いのは高血圧性脳出血である。また、脳出血の分類には外傷性と非外傷性がある。非外傷性脳出血は一般に突発性といわれ、脳卒中発作の約10%を占める。非外傷性脳出血は、更に、出血源の明らかな症候性と、出血源のわからない原発性脳出血に分けられる。症候性は動脈瘤や脳動静脈奇形の破裂、血液疾患、出血性素因などで発生する。原発性脳出血は高血圧症を基盤とする高血圧性脳出血と、明らかな原因や基礎疾患を指摘できない脳出血（特発性脳出血）などがある。

脳出血急性期の病態は、血腫による脳実質の破壊（一次性脳損傷）と、続発する周囲脳の二次性脳損傷である。血腫が進展した部位にあった脳組織は、血腫の圧迫により軸索の断裂、偏位などの直接的な損傷を受ける。また、神経細胞は、断裂した軸索の変性に伴う二次的な障害も受ける。直接的な損傷を免れた血腫に隣接する脳組織であっても、血腫による周辺脳組織への圧迫により脳浮腫や、脳全体の頭蓋内圧が亢進するために脳ヘルニアを引き起こす（Clinical Neuroscience 12(12): 29-32, 1994）。

高血圧性脳出血は、脳の実質内の出血の約 60%を占めるといわれている。そのおもな原因は高血圧であり、高血圧に動脈硬化が加わると出血の危険性が非常に高くなる。病理学的には脳血管に変性がおこり血管壊死や小動脈瘤ができて出血すると考えられている。出血で引き起こされる頭蓋内圧の亢進によって正常な脳組織が圧迫損傷され、さらに脳ヘルニアを来す場合、その死亡率は高率に達する重篤な疾患である。

脳出血は活動中に発症し、意識障害を伴うことが多い。出血は大脳皮質下、視床、小脳、橋などにも発生するが、本邦で最も多いのは被殻出血である（Clinical Neuroscience 12(12): 29-32, 1994）。出血の生じた部位および出血の大きさによって、意識障害、片麻痺、失語症など様々な神経症状を呈する（Clinical Neuroscience 12(12): 29-32, 1994）。出血の持続や再出血によって血腫が増大すると、確実に神経症状が悪化し、大出血の場合、50%またはそれ以上の患者が数日のうちに死に至る。命を取り留めた場合、溢出した血液が再吸収されるにつれて意識が回復し、神経障害は次第に軽減する。通常ある程度の障害が残り、優性大脳半球障害例では失語症となる。

被殻出血の神経症候は、急速に出現する片麻痺・知覚障害・同名半盲・対側への共同偏視・高次大脳機能障害・頭痛があり、一般に知覚障害よりも片麻痺の程度の方が強いといわれている（Clinical Neuroscience 12(12): 29-32, 1994）。

脳出血の治療には内科的治療と外科的治療がある。

内科的治療は血腫が小さい場合や手術の危険性が高いような場合に行なわれている。内科的治療としては、hemodilution 療法、グリセロール療法、ステロイド療法の報告がある。これらは出血の拡大や二次的な脳損傷を防ぐことを目的とする治療であるが、これらの方法による内科的治療の有効性は立証されていない。

外科的治療は、血腫の除去による血腫周囲の脳浮腫・二次的脳損傷の低減を目的とする。大血腫や皮質下出血・小脳出血では、開頭血腫除去術を、脳深部の中～小血腫に対しては神経脱落症状を最小限に食い止め、機能予後向上を目的とする定位脳内血腫吸引術が行われる。但し、どの部位の脳出血であっても、意識清明例では、保存療法の治療成績が外科治療に比べ良好である。また、深昏睡例では、生命・機能予後不良で手術適応がない（診断と治療 89(11): 2041-2045, 2001）。

従って、脳出血に対し十分な有効性を示す治療薬・治療法がないのが現状である。特に、脳出血による神経症状の改善を目的とした治療薬はない。

ゾナンパネル (zonampanel, YM872) は、特許文献 1 に開示された AMPA 受容体拮抗剤 (以下、AMPA 拮抗剤ともいう。) である [7- (1H-イミダゾール-1-イル) -6-ニトロ-2, 3-ジオキソ-3, 4-ジヒドロキノキサリン-1 (2H)-イル] 酢酸・1水和物であり、強力かつ選択的な AMPA 受容体結合活性と、高い水溶性を有することが示されている。

ゾナンパネルは、種々の脳梗塞モデルに対し、梗塞巣の進展抑制効果を有することが報告されている。

AMPA 受容体は、神経細胞やグリア細胞に発現している。虚血により脳実質にグルタミン酸が過剰放出されると、AMPA 受容体が持続的に刺激されて細胞内へ多量のカルシウムが流入して細胞が障害されと考えられている。AMPA 拮抗剤等の脳保護薬は脳梗塞などの虚血性脳血管障害によって引き起こされる神経細胞死を抑制することが、種々の脳梗塞モデル動物で示されている。

AMPA 拮抗剤等の脳保護薬は虚血再灌流による組織障害に対する作用を有することから、脳血管障害に対しても保護作用をもち、脳出血などに対しても使用できる可能性が示唆されている (非特許文献 1)。

しかしながら、これまでに報告されている虚血再灌流モデルを用いた実験では、実際に出血は起こっていない。また、上記の脳出血に用いられるとの示唆は、脳出血とは疾患的に異なる出血性脳梗塞に対する示唆と考えられる。即ち、脳梗塞発症後 1～3 週頃には、約 80% の例で梗塞巣に出血性変化が出現する (非特許文献 2)。出血性梗塞は、脳内の微小血管の血管壁が虚血性変化で透過性が亢進し、血管周囲に血液が漏出し、点状出血を生じるものであるのに対し、血管の破綻により出血する脳出血は、血腫が形成され、周辺の脳組織を圧迫して、血管原性脳浮腫が併発する。

また、脳出血後の血腫近傍の細胞死は未だ解明されていないが、caspase-3 が関与しているとの報告もある (非特許文献 3)。

このように、脳出血と出血性梗塞は、臨床的 (画像診断的) にも、形態病理学的にも異なるものである (非特許文献 4) ため、脳出血と出血性梗塞は、疾患として

異なり、神経細胞死の機序も異なると考えられる。

従って、虚血再灌流による組織障害の抑制作用から、脳出血に対する効果は予測できない。

また、ゾナンパネルの虚血再灌流モデルによる神経症状の改善作用は、薬剤投与後 2 4 時間から認められる（非特許文献 5）のに対し、本発明で確認された、脳出血に対する神経症状の改善作用は、投与後 2 日では有意な効果を示さないが、投与後 1 4 日で有意な改善効果を示す。このことは、ゾナンパネルの神経症状に対する効果が、虚血再灌流と脳出血では異なる作用であることを意味する。

なお、AMPA 拮抗剤の 1 つである G Y K 1 5 2 4 6 6 は、自家血を注入したくも膜下出血モデル動物において、血管透過性亢進を抑制することが報告されている（非特許文献 6）。

しかしながら、上記実験は、G Y K 1 5 2 4 6 6 がくも膜下に注入した血液による脳圧亢進の結果生じる血管透過性亢進を抑制する作用から、脳浮腫を抑制する効果を示唆するが、くも膜下出血の神経症状の改善作用は示されていない。また、くも膜下出血により生じる神経症状は、頭蓋内圧亢進による意識障害や、慢性期に生じる血管攣縮による虚血性神経細胞死などによるものであり、脳実質内の出血による症状ではない。

以上のことから、ゾナンパネル又はその塩等の脳出血に対する効果、及び脳出血に伴う神経症状改善効果についてはこれまでに報告はない。

また、脳実質内に生じた血腫によって物理的な損傷・変性や圧迫を受けた結果生じる神経症状の改善作用は、上記のグルタミン酸による虚血性神経細胞死による梗塞巣の進展防止効果とは異なり、予測することはできない。

【特許文献 1】

P C T 国際公開パンフレット W O 9 6 / 1 0 0 2 3

【非特許文献 1】

診断と治療 89(11): 2017-2022, 2001

【非特許文献 2】

診断と治療 89(11): 2059-2064, 2001

【非特許文献 3】

Neurosurgery 48(4), 875-883, 2001)

【非特許文献 4】

Clinical Neuroscience 12(12): 29-32, 1994

【非特許文献 5】

Neuropharmacology 39: 211-217, 2000

【非特許文献 6】

Brain Research Bulletin 45(2): 163-166, 1998

発明の開示

本発明の目的はゾナンパネル又はその塩等の新規な用途である脳出血治療剤及び脳出血に伴う神経症状改善剤を提供することである。

本発明者らは上記の課題を達成すべく鋭意研究を行ったところ、意外にも、ゾナンパネル又はその塩等が、脳出血による神経症状の改善を促進することを見だし、以下の本発明を完成した。

(1) [7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-2,3-ジオキソ-3,4-ジヒドロキノキサリン-1(2H)-イル]酢酸又はその塩若しくは水和物を有効成分とする脳出血治療剤。

(2) [7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-2,3-ジオキソ-3,4-ジヒドロキノキサリン-1(2H)-イル]酢酸又はその塩若しくは水和物を有効成分とする脳出血に伴う神経症状改善剤。

(3) 治療有効量の [7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-2,3-ジオキソ-3,4-ジヒドロキノキサリン-1(2H)-イル]酢酸又はその塩若しくは水和物を有効成分として含有する脳出血治療用医薬の製造のための使用。

(4) 治療有効量の [7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-2,3-ジオキソ-3,4-ジヒドロキノキサリン-1(2H)-イル]酢酸又はその塩若しくは水和物を有効成分として含有する脳出血に伴う神経症状改善用医薬の製造のための使用。

(5) 患者に治療有効量の [7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ

ー 2, 3-ジオキソ-3, 4-ジヒドロキノキサリン-1 (2H)-イル] 酢酸又はその塩若しくは水和物及び製薬学的に許容される担体を投与することからなる脳出血治療のための方法。

(6) 患者に治療有効量の [7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-2, 3-ジオキソ-3, 4-ジヒドロキノキサリン-1 (2H)-イル] 酢酸又はその塩若しくは水和物及び製薬学的に許容される担体を投与することからなる脳出血に伴う神経症状を改善するための方法。

図面の簡単な説明

図 1 : コラゲナーゼ注入後から 14 日間の各投与群の神経症状スコアの推移を示すグラフ。

図 2 : コラゲナーゼ注入後 2 日 (図左)、14 日 (図右) における各投与群の神経症状スコアの中央値を示すグラフ。

発明を実施するための最良の形態

本発明について更に説明すると、次の通りである。

脳出血とは、脳内出血、即ち、脳実質内に発生する出血を意味し、脳室内出血を含むが、くも膜下、硬膜下出血は含まれない。脳出血は血管壁が破綻して血液が血管外に流出する現象であり、血管壁の透過性が高まることによる血液の血管外への漏出によるもの (出血性脳梗塞) は含まれない。

脳出血には出血部位により、被殻出血、視床出血、橋 (脳幹) 出血、小脳出血、皮質下出血などに分類される。本発明の用途として、好ましくは、線条体 (被殻、尾状核および淡蒼球からなる複合神経核) への出血、更に好ましくは被殻出血、尾状核出血である。

脳出血の治療剤とは、脳出血に伴う諸症状の抑制・改善を目的とする薬剤を意味し、具体的には 1) 脳出血によって脳組織が傷害されることにより生じる症状の抑制・改善効果を意味し、具体的には、嘔気・嘔吐の抑制、痙攣、知覚障害、意識障害、或いは、運動障害や言語障害などの神経症状の抑制・改善効果、また、2) 組

組織破壊の増大を抑制する効果、更には、3) 血腫による脳浮腫の発現及び／又は脳浮腫による症状の発現を予防する効果を意味し、本発明の治療剤には、上記に挙げた効果の1つ以上の効果を有することを意味する。

上記脳出血治療剤の効果のうち、脳出血に伴う神経症状とは、脳出血により脳に障害を受けた部位が司る神経機能の障害による症状を意味し、具体的には、被殻出血、尾状核出血による神経症状である。脳出血により脳に障害を受けた部位が司る神経機能の障害による症状としては、具体的には運動障害、言語障害、感覚障害、眼科的障害等を意味する。

運動障害とは、脳出血による脳の障害により、随意運動が困難又は不能、或いは円滑に行えない状態を意味し、運動麻痺及び運動失調が挙げられる。好ましくは運動麻痺の改善である。

運動麻痺とは、脳出血により運動中枢が傷害されたために、随意運動が困難又は不能になった状態を意味する。運動麻痺には痙攣性或いは弛緩性麻痺がある片麻痺、対麻痺、四肢麻痺、単麻痺等が含まれる。好ましくは、片麻痺の改善である。

運動失調は筋力低下や麻痺がないのに筋群相互間のバランスや協調運動の障害により随意運動を円滑に行えない状態を意味する。

意識障害とは、主に意識レベルの低下を意味し、外界からの刺激を正しく認知し、判断した結果に基づいて反応できない状態を意味する。意識障害には、意識清明度の変化として、失神、傾眠、昏迷、半昏睡、昏睡があり、意識内容の変化として、譫妄、朦朧状態などがある。

言語障害とは、構音障害、失語症がある。

構音障害とは、構音に関係する筋群或いはそれを支配する神経系の障害により生じるものであり、一般に「ろれつが回らない」或いは「舌がもつれる」などと表現される。構音障害には麻痺性、小脳、錐体外路系の障害によるものがあり、脳出血による障害では錐体路と脳神経の障害によるものである。

失語症は、大脳の言語領域の障害のために言葉を正しく話すこと、理解することが傷害された状態であり、構音器官の運動障害の有無とは無関係に起こる。殆どの場合、左大脳の障害によって起こる。失語にはBroca失語、Wernicke失語、全失語、伝導失語などがある。

感覚には、触覚、圧覚、温覚等の表在感覚、位置感覚、振動覚などの深部感覚、2点識別覚や皮膚書字覚等の複合感覚がある。

感覚障害とは、脳の障害により、これらの感覚が正常に認識されない状態をいい、その程度により、感覚消失（脱失）、感覚鈍麻（減退）、感覚過敏、感覚異常（錯感覚）がある。また、半身感覚障害、表在感覚障害、全感覚障害などの感覚障害の生じている部位によっても分類される。

眼科的障害には、視野欠損、視野狭窄、半盲、眼瞼下垂、縮瞳、散瞳、眼振、水平性注視麻痺、垂直性注視麻痺、眼球の動眼神経麻痺、外転神経麻痺、水平性共同偏視、斜偏視、眼球位異常、Honer 徴候等がある。

被殻出血による神経症状としては、病巣側反対側の片麻痺（痙性）、半身感覚障害、反対側同名半盲、病巣側への眼球共同偏倚、失語、失行、失認などが挙げられる。

尾状核出血による神経症状としては、病巣側反対側の片麻痺、半身脱力、感覚鈍麻、項部硬直などが挙げられる。

脳出血に伴う神経症状の改善とは、上記神経症状の改善の程度が、本発明に用いる化合物を投与しない場合に比べて上回る効果、又は、上記神経症状の回復に要する時間を本発明に用いる化合物を投与しない場合に比べて短縮する効果を意味する。

本発明で用いられる化合物は、脳出血の症状を改善することを目的とし、脳出血発症直後から48時間までの間に投与を開始するのが好ましい。

また、本発明の用途は、上記に挙げられた脳出血に関する全ての症状に対する治療或いは改善効果を含む。

ゾナンパネルは酸又は塩基と塩を形成する。好ましくは、製薬学的に許容される塩である。

酸との塩としては塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸との鉍酸等の無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、ピクリン酸、メントスルホン酸、エンタスルホン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩を挙げることができる。塩基との塩としてはナトリウム、カリウム、マグネシウム、カル

シウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン等の有機塩基又はリジン、アルギニン、オルニチン等の塩基性アミノ酸との塩やアンモニウム塩が挙げられる。さらに、水和物、エタノール等との溶媒和物や結晶多形を形成することができる。

好ましくは〔7-（1H-イミダゾール-1-イル）-6-ニトロ-2，3-ジオキソ-3，4-ジヒドロキノキサリン-1（2H）-イル〕酢酸・一水和物である。

本発明の治療剤は、更に他の薬剤との併用が可能である。たとえば、ゾナンパネル又はその塩等は単独で、あるいは他の薬剤または栄養剤とともに投与できる。具体的には、hemodilution療法、グリセロール療法、ステロイド療法、脳動脈瘤破裂・脳動静脈奇形の破裂・海綿状血管腫・頭部外傷・アミロイドアンギオパシーの治療薬、抗凝血薬、アンフェタミンなど、他脳浮腫、偏頭痛、脳腫瘍、脳梗塞などの治療に投与される薬剤であり、例えば、ワーファリン、ヘパリン、アスピリン、コハク酸スマトリプタン、ゾルミトリプタン、インターフェロンベータ、塩酸ニムスチン、アルテプラゼ、チソキナーゼ、リテプラゼ、ナテプラゼ、パミテプラゼ、モンテプラゼ、ラノテプラゼ、テネクテプラゼ、エダラポン、オザグレルナトリウム、シチコリン、アルガトロバン、グリセオール、マンニトール、CDP-コリン等が挙げられる。

本発明に用いる化合物又はその塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する製剤は、通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて調製される。

製剤用の担体や賦形剤としては、固体又は液体いずれでも良く、例えば乳糖、ステアリン酸マグネシウム、スターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコール等やその他常用のものが挙げられる。

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、あるいは静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮等による非経口投与のいずれの形態であって

もよい。

投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常成人1日当り100～2000mg、好ましくは1日当り900mg程度である。成人1日当り100～2000mgを、1回で、あるいは2～4回に分けて投与してもよい。静脈内投与や、持続的静脈内投与の場合には、一日当たり1時間から24時間で投与しても良い。

上記に示すとおり、投与量は種々の状態によって決められる。有効である場合は、上記の範囲よりも少ない投与量を用いることができる。

本発明に用いられる化合物は、主に非経口投与、具体的には、皮下投与、筋肉内投与、静脈内投与、経皮投与、髄腔内投与、硬膜外、関節内、及び局所投与、あるいは可能であれば経口投与等、種々の投与形態で投与可能である。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80（商品名）等がある。このような組成物はさらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、メグルミン酸）のような補助剤を含んでいてもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つまたはそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸、アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グルコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グル

タミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等の糖衣、又は胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

【実施例】

次に、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

本発明の治療効果は、以下の実験方法により確認された。

実験例

1. 脳出血モデルの作製

Rosenberg ら (*Stroke*, 21, 801-807, 1990) の方法に一部改変を加えて、以下の手順で脳出血モデルを作製した。雄性 Sprague-Dawley ラット (体重 240~330 g、日本チャールス) を自発呼吸下で 1% ハロセンにより持続麻酔し、脳定位固定装置に固定した。動物の頭部を正中皮膚切開して頭蓋骨を露出し、Paxinos の脳図譜 (Paxinos G and Watson C. *The rat brain in the stereotaxic coordinates* (1986) Academic Press, New York) に従って Bregma を基準に前方 0.2 mm (A : +0.2 mm) 及び左方 3.0 mm (L : +3.0 mm) の位置に歯科用ドリル (C730、MINIMO) を用いて頭蓋骨に小骨窓をあけた。頭蓋骨より深さ 6.0 mm (H : -6.0 mm) まで 30G の投与針を挿入し、0.3 mm 上げて投与スペースを確保した (線条体中央部)。コラゲナーゼ (10 unit/mL, type IV, Lot 99H8641, シグマ) 溶液を 0.2 μ L/min の流速でマイクロシリンジポンプ (ニューロサイエンスシリンジポンプ 100, Muromachi) を用いて 7 分間 (1.4 μ L) 注入した。注入が終了したのち投与針をゆっくりに取り出し、頭皮縫合術を施した後、白熱灯下で温めながら動物を回復させた。このラット脳出血モデルでは、コラゲナ

ーゼ注入 0.5-4 時間後に線条体に限局した脳内出血を生じることが報告されている (Stroke, 27, 2312-2320, 1996)。また、線条体内に出血を生じた動物は、血腫形成側 (左側線条体) の反対側 (右側) への旋回行動 (神経症状) を呈することが知られている (Stroke, 21, 801-807, 1990, Stroke, 27, 2312-2320, 1996)。

2. 薬物投与

投与薬物として、ゾナンパネル・1水和物 (以下、化合物 a) を用いた。コラゲナーゼ注入 30 分後に、総頸静脈に留置したカニューレを介してゾナンパネルの静脈内投与を開始した。化合物 a は、10 mg/5ml 及び 20 mg/5ml の濃度で生理食塩水に溶解後、遮光下にて 10 mg/5ml/kg/h (化合物 a (10mg/kg) 投与群) 及び 20 mg/5ml/kg/h (化合物 a (20mg/kg) 投与群) の用量で 24 時間静脈内持続投与された。対照群には、生理食塩水を 5 ml/kg/h (生理食塩水投与群) の用量で 24 時間持続投与した。各群の動物匹数は、化合物 a (10mg/kg) 投与群が 6 匹、化合物 a (20mg/kg) 投与群が 9 匹、生理食塩水投与群が 9 匹であった。

3. 神経症状

線条体内へコラゲナーゼを注入した 30 分後から、化合物 a を 10 mg/kg/h (化合物 a (10mg/kg) 投与群、例数 6) あるいは 20 mg/kg/h (化合物 a (20mg/kg) 投与群、例数 9) の用量で 24 時間静脈内持続投与し、各動物の神経症状をコラゲナーゼ注入前及びコラゲナーゼ注入後 2 日及び 14 日に観察した。対照群には生理食塩水を投与した (生理食塩水投与群、例数 9)。

神経症状のスコア化基準は下記のとおりである。動物の腰部を前方へ押し出したときの動物の行動によって 5 段階 (0-4) でスコア化した。

スコア 4 : 全くあるいはほとんど動かない。

スコア 3 : 右旋回する。直進あるいは左旋回しない。

スコア 2 : 右旋回優位であるが直進することもある。左旋回はしない。

スコア 1 : 右旋回優位であるが左旋回することもある。

スコア 0 : 正常。旋回に左右の偏りがない。

4. 統計学的手法

神経症状の統計検定は、コラゲナーゼ投与後 2 日、14 日における薬物投与群のスコアを生理食塩水投与群を対照として、Steel 検定で行った。 $p < 0.05$ を有意とした。

結果

(1) 神経症状スコアの推移

コラゲナーゼ注入前 (0 日) 及び注入後 2 日、5 日、8 日、14 日の神経症状スコアの結果を図 1 に示す。

図 1 の値は各投与群の神経症状スコア平均値±標準誤差の推移を示す。

図 2 の値は各スコア毎の動物数及び中央値を示し、コラゲナーゼ注入後 2 日 (図左)、14 日 (図右) で比較した。*は生理食塩水投与群に対して有意差がある ($p < 0.05$) ことを示し、NS は有意差なしを示す (steel 検定)。

コラゲナーゼ注入前の神経症状は正常 (スコア 0) であった。生理食塩水投与群、化合物 a (10mg/kg) 投与群及び化合物 a (20mg/kg) 投与群ともコラゲナーゼ注入後 2 日が最も神経症状が重く、日数の経過に従い化合物 a 投与群は、対照に比べ改善傾向を示した。

(2) コラゲナーゼ注入後 2 日及び 14 日における神経症状スコアの比較

コラゲナーゼ注入後 2 日 (図左)、14 日 (図右) における各投与群の神経症状スコアの中央値を示すグラフを図 2 に示す。

2 日の各群における神経症状スコアは同程度であったが (図 2 左)、14 日では生理食塩水投与群に比べて化合物 a 投与群で有意に神経症状が軽かった (図 2 右)。

本発明で用いた脳出血モデルでは線条体 (被殻、尾状核および淡蒼球からなる複合神経核) に出血が生じる。そのため、運動障害の 1 つである片麻痺が顕著であり、片麻痺に由来した神経症状をスコア化している。

従って、化合物 a は、コラゲナーゼ注入後 14 日において、脳出血に伴う神経症状、特に片麻痺の改善効果を有することが確認された。

実施例 (凍結乾燥製剤の製造)

メグルミン 33.3 g を注射用水 400 ml に溶解させ、これに化合物 a 10 g を加えて攪拌溶解させた。この液に、注射用水 1400 ml を加え、更にマンニトール 40 g を溶解させた後、注射用水を加えて 2000 ml とした。この液を常法により除菌ろ過した後、30 ml 容量のバイアルに 15 ml 充填し、常法により凍結乾燥して本発明に用いられる化合物の凍結乾燥製剤を得た。

産業上の利用可能性

本発明によれば、ゾナンパネル又はその塩等は、脳出血、及び脳出血に伴う神経症状の改善効果を示し、脳出血に対する治療薬として有用である。

請求の範囲

1. [7- (1 H-イミダゾール-1-イル) -6-ニトロ-2, 3-ジオキソ-3, 4-ジヒドロキノキサリン-1 (2 H) -イル] 酢酸又はその塩若しくは水和物を有効成分とする脳出血治療剤。
2. [7- (1 H-イミダゾール-1-イル) -6-ニトロ-2, 3-ジオキソ-3, 4-ジヒドロキノキサリン-1 (2 H) -イル] 酢酸又はその塩若しくは水和物を有効成分とする脳出血に伴う神経症状改善剤。
3. 治療有効量の [7- (1 H-イミダゾール-1-イル) -6-ニトロ-2, 3-ジオキソ-3, 4-ジヒドロキノキサリン-1 (2 H) -イル] 酢酸又はその塩若しくは水和物を有効成分として含有する脳出血治療用医薬の製造のための使用。
4. 治療有効量の [7- (1 H-イミダゾール-1-イル) -6-ニトロ-2, 3-ジオキソ-3, 4-ジヒドロキノキサリン-1 (2 H) -イル] 酢酸又はその塩若しくは水和物を有効成分として含有する脳出血に伴う神経症状改善用医薬の製造のための使用。
5. 患者に治療有効量の [7- (1 H-イミダゾール-1-イル) -6-ニトロ-2, 3-ジオキソ-3, 4-ジヒドロキノキサリン-1 (2 H) -イル] 酢酸又はその塩若しくは水和物及び製薬学的に許容される担体を含む組成物を投与することからなる脳出血治療のための方法。
6. 患者に治療有効量の [7- (1 H-イミダゾール-1-イル) -6-ニトロ-2, 3-ジオキソ-3, 4-ジヒドロキノキサリン-1 (2 H) -イル] 酢酸又はその塩若しくは水和物及び製薬学的に許容される担体を含む組成物を投与することからなる脳出血に伴う神経症状を改善するための方法。

神経症状スコア

—○— 生理食塩水
—●— 化合物a (10 mg/kg)
—▲— 化合物a (20 mg/kg)

0 2 5 8 14

(日)

日	生理食塩水	化合物a (10 mg/kg)	化合物a (20 mg/kg)
0	0.0	0.0	0.0
2	2.7	2.0	2.5
5	1.8	1.4	1.6
8	1.4	0.7	0.8
14	1.4	0.4	0.7

Figure 1 consists of two scatter plots showing the number of abnormal neurological signs (神経症状スコア) in mice at 2 days and 14 days after treatment. The y-axis ranges from 0 to 4. The x-axis shows three groups: physiological saline (生理食塩水), compound A (10 mg/kg), and compound A (20 mg/kg).

2 日 (2 days):

- 生理食塩水 (Physiological saline): 3 mice with 0 signs, 10 mice with 1 sign, 0 mice with 2 or 3 signs.
- 化合物 a (10 mg/kg): 0 mice with 0 signs, 10 mice with 1 sign, 0 mice with 2 or 3 signs.
- 化合物 a (20 mg/kg): 0 mice with 0 signs, 10 mice with 1 sign, 0 mice with 2 or 3 signs.

At 2 days, there are no significant differences (NS) between the groups.

14 日 (14 days):

- 生理食塩水 (Physiological saline): 0 mice with 0 signs, 10 mice with 1 sign, 0 mice with 2 or 3 signs.
- 化合物 a (10 mg/kg): 0 mice with 0 signs, 10 mice with 1 sign, 0 mice with 2 or 3 signs.
- 化合物 a (20 mg/kg): 0 mice with 0 signs, 10 mice with 1 sign, 0 mice with 2 or 3 signs.

At 14 days, there are significant differences (*) between the groups.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/08128

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/498, A61P7/04, 25/00, 25/28, C07D403/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/498, A61P7/04, 25/00, 25/28, C07D403/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1926-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2003
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2003	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2003

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA/MEDLINE/BIOSIS/EMBASE (STN), JSTPlus/JMEDPlus (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Ken'ichiro KATSURA, "Nokosoku no Kyuseiki Chiryo to Nijiyobo Tokushu Chiryo-4. No Hogoyaku", Shindan to Chiryo, 2001, Vol.89, No.11, pages 2017 to 2022, page 2017, left column, line 11 to right column, line 17; page 2020, right column, lines 7 to 14; page 2021, right column, last line to page 2022, left column, line 8	1-4
Y	JP 09-286727 A (Ito En, Ltd.), 04 November, 1997 (04.11.97), Par. Nos. [0035], [0036] (Family: none)	1-4

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
13 August, 2003 (13.08.03)

Date of mailing of the international search report
26 August, 2003 (26.08.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/08128

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 08-059473 A (Daicel Chemical Industries, Ltd.), 05 March, 1996 (05.03.96), Par. Nos. [0004], [0012] (Family: none)	1-4
Y	WO 00/43006 A1 (Sankyo Co., Ltd.), 27 July, 2000 (27.07.00), Page 11, lines 6 to 15 & AU 200030736 A & JP 2000-273040 A & JP 2000-273041 A	1-4
Y	JP 2001-213771 A (Meiji Milk Products Co., Ltd.), 07 August, 2001 (07.08.01), Claim 2; Par. No. [0003] (Family: none)	1-4
A	EP 784054 A1 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 16 July, 1997 (16.07.97), Claim 4 & WO 96/10023 A1 & AU 9535337 A & JP 08-511593 A & HU 77442 T & KR 97706274 A & US 6096743 A & RU 2149873 C1 & CN 1168670 A	1-4
P, X	TERAI, K. et al., Effect of AMPA receptor antagonist YM872 on cerebral hematoma size and neurological recovery in the intracerebral hemorrhage rat model, European Journal of Pharmacology, 25 April, 2003 (25.04.03), Vol.467, Issues 1 to 3, pages 95 to 101	1-4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/08128

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 5, 6

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 5 and 6 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/498, A61P7/04, 25/00, 25/28, C07D403/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/498, A61P7/04, 25/00, 25/28, C07D403/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1926-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2003年
日本国実用新案登録公報	1996-2003年
日本国登録実用新案公報	1994-2003年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
 CA/MEDLINE/BIOSIS/EMBASE (STN),
 JSTPlus/JMEDPlus (JOIS)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	桂研一郎、脳梗塞の急性期治療と二次予防 特殊治療-4. 脳保護薬、診断と治療、2001年、Vol. 89, No. 11, p. 2017-2022、第2017頁左欄第11行-右欄第17行、第2020頁右欄第7-14行、第2021頁右欄最下行-第2022頁左欄第8行参照	1-4
Y	JP 09-286727 A (株式会社 伊藤園) 1997.11.04, 【0035】、【0036】段落等参照 (ファミリーなし)	1-4
Y	JP 08-059473 A (ダイセル化学工業株式会社) 1996.03.05, 【0004】、【0012】段落等参照 (ファミリーなし)	1-4

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

13.08.03

国際調査報告の発送日

26.08.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
 郵便番号100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保



4C

3039

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 00/43006 A1 (三共株式会社) 2000. 07. 27, 第11頁第6-15行参照 & AU 200030736 A & JP 2000-273040 A & JP 2000-273041 A	1-4
Y	JP 2001-213771 A (明治乳業株式会社) 2001. 08. 07, 請求項2、【0003】段落参照 (ファミリーなし)	1-4
A	EP 784054 A1 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD.) 1997. 07. 16, Claim4参照 & WO 96/10023 A1 & AU 9535337 A & JP 08-511593 A & HU 77442 T & KR 97706274 A & US 6096743 A & RU 2149873 C1 & CN 1168670 A	1-4
P, X	TERAI, K. et al, Effect of AMPA receptor antagonist YM872 on cerebral hematoma size and neurological recovery in the intracerebral hemorrhage rat model, European Journal of Pharmacology, 25 April 2003, Volume 467, Issues 1-3, Pages 95-101	1-4

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 5, 6 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲 5, 6 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。